UNIVERSITE DE PARIS V
René DESCARTES

N° 55

FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anne MORCHAIN

Née le 21 avril 1947 à MONTREUIL-SOUS-BOIS (Seine-Saint-Denis)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1975

LES TOXIDERMIES BULLEUSES PAR PHOTOSENSIBILISATION ACCOMPAGNANT UN TRAITEMENT PAR L'ACIDE NALIDIXIQUE

Président : M. Jean HEWITT, Professeur

UNIVERSITE DE PARIS V
René DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Anne MORCHAIN

Née le 21 avril 1947 à MONTREUIL-SOUS-BOIS (Seine-Saint-Denis)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1975

LES TOXIDERMIES BULLEUSES PAR PHOTOSENSIBILISATION ACCOMPAGNANT UN TRAITEMENT PAR L'ACIDE NALIDIXIQUE

Président : M. Jean HEWITT, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS,

A MES PARENTS,

en témoignage de ma reconnaissance

et de toute mon affection,

A MA FAMILLE

A MES AMIS,

* * *

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. HEWITT,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre très profond respect.

* * *

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0029

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.P. ESCANDE,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse

et nous a guidé dans sa réalisation.

* * *

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.H. SAURAT,

que nous remercions de ses précieux conseils

et de la gentillesse qu'il nous a toujours manifestée.

* * *

S O M M A I R E

I.- INTRODUCTION

II.- PHARMACOLOGIE DE L'ACIDE NALIDIXIQUE

- Chimie
- Absorption, excrétion, métabolisme
- Mode d'action
- Toxicologie, tératogènèse
- Présentation
- Spectre d'action.

III.- ACCIDENTS EXTRA-DERMATOLOGIQUES POUVANT ETRE IMPUTES A L'ACIDE NALIDIXIQUE.

- Troubles gastro-intestinaux
- Céphélées, vertiges
- Troubles oculaires
- Complications métaboliques chez l'enfant
- Accidents d'hypertension intracranienne.

. Chez l'enfant
. Chez le nourrisson
. Chez l'adulte.

IV.- FREQUENCE ET TYPES D'ACCIDENTS DERMATOLOGIQUES POUVANT ETRE IMPUTES A L'ACIDE NALIDIXIQUE.

V.- PRESENTATIONS DES 4 OBSERVATIONS PERSONNELLES.

VI.- REVUE DE LA LITTERATURE.

VII.- REFLEXIONS POUVANT SE DEGAGER DE CETTE REVUE DE LA LITTERATURE.

VIII.- CONCLUSION.

INTRODUCTION

I.- INTRODUCTION

Le sujet de ce travail a été inspiré par le problème de plus en plus important que pose la pathologie iatrogène en dermatologie.

Une de ces toxidermies nous a semblé plus interessante, du fait de son apparition lors de l'association de deux facteurs de grande consommation : le soleil et un antiseptique urinaire.

Dans la première partie de ce travail, nous ferons un bref rappel sur la pharmacologie de l'acide nalidixique et sur les accidents extra-dermatologiques imputables à l'acide nalidixique.

Dans la seconde partie, nous rapporterons 4 observations personnelles de toxidermies bulleuses consécutives à un traitement par l'acide nalidixique et, à la lumière de la littérature abondamment écrite à ce sujet, nous essayerons de dégager une conduite à tenir préventive et thérapeutique, en essayant de préciser la physiopathologie de ces accidents cutanés.

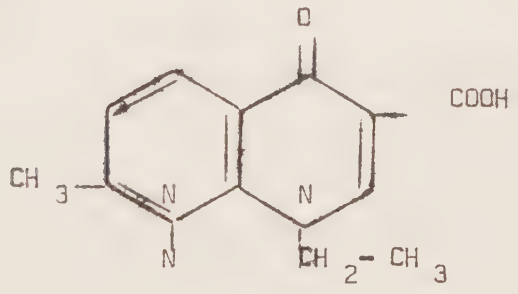
PHARMACOLOGIE DE L'ACIDE NALIDIXIQUE

II.- PHARMACOLOGIE DE L'ACIDE NALIDIXIQUE.

1CHIMIE :

L'acide nalidixique ou :

Acide éthyl- 1 méthyl-7 oxo-4 dihydro-1,4 naphtyridine-1,8 carboxylique-3 est un dérivé de la 1-8 naphtyridine, découvert par LESNER, FROELICH et Coll à l'institut de recherches WINTHROP.



Il se présente comme une poudre jaune pâle cristalline; très légèrement soluble dans l'eau, il est soluble dans les bases diluées à un p.H égal ou supérieur à 7,5.

Les solutions sont stables et l'acide nalidixique n'est pas dénaturé par la chaleur.

Cette chimiothérapie entièrement originale n'a pas de résistance croisée avec les antibiotiques et tous les autres agents antimicrobiens.

2 ABSORPTION- EXCRETION- METABOLISME.

Ce composé est administré per os, et par voie parentérale.

Absorbé très rapidement, par le tractus digestif, 80 % de la dose d'acide nalidixique sont excrétés dans les urines, en partie sous forme libre, (extractible et bilogiquement utilisable) mais pour la plupart, sous forme de glycuronide.

Une fraction considérable consiste en un métabolite 7- hydroxyméthylé.

Une petite partie est excrétée sous forme conjuguée et il apparaît une très faible quantité d'acide 3-7 dicarboxylique dans les produits d'excretions.

Il semble que l'acide nalidixique soit transformé presque immédiatement après avoir été absorbé en forme conjuguée et hydroxylée.

-L'excretion fécale est bien plus faible, bien que le produit passe dans la bile, ainsi que cela a été démontré chez le singe et le chien.

-L'addition de bicarbonate à la prise d'acide nalidixique augmente de façon importante l'excrétion de naphtyridine dans les urines sous forme biologiquement utilisable- (c'est à dire de l'acide nalidixique non conjugué et son métabolite hydroxyméthylé).

-L'excretion du métabolite hydroxyméthylé, quand il est administré comme tel, suit dans les grandes lignes celles de l'acide nalidixique, cependant il a une tendance bien moindre à se conjuguer et l'addition de bicarbonate la diminue encore. Ceci est à tel point qu'alors presque la moitié du métabolite ingéré peut apparaître dans les

urines sous une forme biologiquement active.

Etudié au long cours chez des singes et des chiens, à de très fortes doses, l'acide nalidixique n'a révélé qu'une très faible tendance à s'accumuler dans les urines, avec concentration préférentielle dans le parenchyme rénal; pratiquement, la concentration tissulaire en général est plus faible que celle qui existe en même temps dans le sang, et la plus faible concentration tissulaire est retrouvée au niveau du cerveau et du tissu adipeux.

La meilleure posologie est celle de 4 prises quotidiennes d'acide nalidixique pour obtenir une concentration urinaire active sur tous les germes Gram négatif rencontrés dans les infections urinaires.

3) MODE D'ACTION

L'acide nalidixique agit sur l'ADN de la bactérie, cette cible nucléique est attaquée au niveau de sa fonction de reproduction et finalement, la bactérie meurt.

4) TOXICOLOGIE, TERATOGENESE.

a) EXPERIMENTALEMENT :

La dose lethale per os par 24 heures chez la souris est de 4, 73 g par Kg.

La toxicité est donc très faible.

Chez des chiens ayant reçu jusqu'à 50 mg par Kg par jour d'acide nalidixique per os pendant 13 semaines, on n'a noté aucune perturbation biologique.

b) CHEZ L'HOMME ; la prise quotidienne aux doses usuelles d'acide nalidixique pendant 100 jours n'a entrainé aucun trouble.

Quant à la tératogénèse essentielle du produit, des études sur des lapins, des singes ou des souris n'ont révélé aucune anomalie quant à la morphologie ou au comportement des nouveaux-nés.

5) PRESENTATION

- Les comprimés sont dosés à 500 mg. La posologie habituelle est de 3 à 4 g par jour pendant un minimum de 5 jours.

- Il existe une forme pédiatrique en " suspension" que l'on administre aux nourrissons de plus de trois mois, à la dose moyenne de 1 ml de suspension (soit 60 mg d'acide nalidixique) par kilo de poids et par 24 heures.

6) SPECTRE D'ACTION.

Cet agent antibactérien est efficace sur les germes gram - (Escherichia Coli, Aerobacter aerogenes, proteus, pseudomonas.)

ACCIDENTS EXTRADERMATOLOGIQUES POUVANT ETRE IMPUTES A L'ACIDE NALIDIXIQUE.

III.- ACCIDENTS EXTRADERMATOLOGIQUES POUVANT ETRE IMPUTES A L'ACIDE NALIDIXIQUE.

En général, les travaux cliniques effectués quant à la tolérance de l'acide nalidixique montrent que son administration chez l'homme n'entraîne :

aucune perturbation sanguine

aucune ototoxicité, néphrotoxicité ou neurotoxicité.

La tolérance générale est excellente.
Cependant, quelques cas d'intolérance ont été rapportés.

1) Des troubles gastro-intestinaux, en particulier des nausées, ont été rapportés dans environ 5% des cas.

Ces troubles sont réduits si le médicament est administré au cours des repas.

2) Des céphalées, des vertiges sont exceptionnels.

3) Des troubles oculaires ont été plus fréquemment rapportés :

a) MARSHALL, en 1967, rapporte le cas de manifestations visuelles minimes, fugaces, à type de :

-Photophobie
-Troubles passagers de l'accomodation.
-Métamorphopsies.

b) En 1972, surtout, M.M. HAUT, HAYE, LEGRAS, MERAILLY, et Madame CLAY rapportent 4 cas d'anomalies de la perception colorée après prise d'acide nalidixique.

Ces troubles sont surtout nets pour les objets blancs, dont la couleur fut vue comme étant :

Deux fois violette, bleue dans un troisième cas et rose dans le dernier cas.

Ces anomalies de la perception colorée sont apparues très rapidement après la prise médicamenteuse : entre 15 minutes et 2 heures,

- après une dose d'acide nalidixique (entre un et deux comprimés, soit 500 mg à 1 g d'acide nalidixique).

- trois fois sur les quatre, lors de la première prise du médicament.

- seul, le quatrième patient avait reçu de l'acide nalidixique à plusieurs reprises, la chromatopsie survenant chaque fois dès le début du traitement.

Les hallucinations colorées persistent 2 à 5 heures et, dans les 3 premiers cas, se sont accompagnées d'une photophobie.

Ces troubles peuvent revêtir une grande intensité et inquiéter les patients- leur mécanisme exact est difficile à préciser.

De 1964 à 1969, on a rapporté 219 cas de pertubations visuelles avec hallucinations colorées.

4) Complications métaboliques chez l'enfant d'un traitement par l'acide nalidixique.

a) MARTIN C.L., BABIN J.P., et DEMARQUEZ J.L. (1970) rapportent un cas d'acidose métabolique sévère chez un prématuré de 8½ mois pesant 2,8 kg et ayant reçu 53 mg par kg par 24 heures d'acide nalidixique pour une infection urinaire à Klebsiella.

Le lendemain de la phase aigüe, l'enfant ayant reçu du bicarbonate de sodium hypertonique (30 ml en 4 heures), son état s'améliore. Le bilan de l'équilibre acido-basique montre alors :

Un pH à 7,29

Une p Co 2 à + 18,5 m Eq par Litre.

Un excès d'acide à 18,5 m Eq par Litre.

Des CO_3H^{--} réels à 6,5 m Eq par Litre.

Il s'agit donc d'une acidose métabolique très importante, mais bien compensée.

L'évolution, sous traitement par du bicarbonate en solution à 42 g par litre est favorable.

La prescription d'acide nalidixique chez le nourrisson doit être prudente, en raison de la faiblesse de la détoxication hépatique à cet âge.

L'acide nalidixique se transforme in vivo en métabolites fortement acides (acide hydroxynalidixique, acide dicarboxylique-naphtyridine. -) que n'altèrent pas l'équilibre acido basique chez l'adulte, mais il n'en est pas de même chez le nouveau né.

b) La dose maxima d'acide nalidixique chez de jeunes enfants est de 60 mg par kg par jour.

CAU., BEAUDOING., JAILLARD., YACOUB., et FAURE ont décrit 3 cas d'intoxication aigüe du nourrisson, consécutive à l'absorption de doses 4 fois supérieures à celles habituellement prescrite.

Cette intoxication aigüe s'est traduite par un tableau d'acidose métabolique, avec coma, convulsions, polypnée accompagnant un état de choc sévère.

Un pH de 6,90 à 7,03

Une réserve alcaline de 1 à 2 m Eq par Litre.

Les suites sous traitement alcalin furent excellentes et sans séquelles, malgré le surdosage et le jeune âge des patients - (deux nourrissons avaient moins de 30 jours) [21 et 26 jours], le troisième 45 jours.

5) On trouve quelques publications d'hypertension intracranienne consécutive à un traitement par l'acide nalidixique.

a) Chez l'enfant:

En 1966, WALKER rapporte une observation d'hypertension intracranienne chez une fillette de 5 ans.

En 1971, ANDERSON E.E., ANDERSON Jr et NASHOLD B.S. rapportent le cas d'une petite fille de 5 ans, présentant une paralysie de la 6ème paire cranienne avec oedème papillaire et constitution d'un strabisme interne définitif comme séquelle.

En 1972, GURAN P., MORIETTE G., BLANC A., rapportent un cas d'hypertension intracranienne aigüe chez une fillette de 9 ans ayant reçu depuis 2 mois 60 mg par kg par 24 heures d'acide nalidixique.

b) Chez le nourrisson :les cas d'hypertension intracranienne avec bombement de la fontanelle semblent plus fréquents que chez l'enfant.

En 1967, BOREUS et SUDSTRIM ont rapporté le cas d'un petit garçon de 6 mois chez qui, à deux reprises, l'administration d'acide nalidixique a été suivie de bombement de la fontanelle, d'oedème papillaire, de vomissements et d'élargissement des sutures.

Plus tard, une troisième cure est entreprise chez l'enfant en bonne santé, sous contrôle médical: En 48 heures, l'oedème papillaire, le bombement de la fontanelle et les vomissements ont réapparu.

Le traitement a été immédiatement interrompu, le signes et les symptomes d'hypertension intracranienne ont rapidement disparu, sans séquelles.

3) Chez l'adulte, KREMER, WALTON et WARDLE ont décrit un cas d'épisode confusionnel avec anomalies transitoires à l'électro encéphalogramme.

FREQUENCE ET TYPES D'INCIDENTS DERMATOLOGIQUES POUVANT ETRE IMPUTES A L'ACIDE NALIDIXIQUE.

IV.- FREQUENCE ET TYPES D'INCIDENTS DERMATOLOGIQUES POUVANT ETRE IMPUTES A L'ACIDE NALIDIXIQUE.

Les rapports de la commission "on Safety of drugs" concernant la période s'écoulant de 1964 à Mai 1969, font état de 148 cas de réactions cutanées.

Mais, parmi ces 148 cas, de nombreux patients recevaient d'autres médicaments conjointement, et en particulier d'autres variétés d'antiseptiques et d'antibiotiques.

En de telles circonstances, les réactions cutanées ne pouvaient être attribuées avec certitude à l'acide nalidixique.

Cependant chez 97 patients porteurs de lésions cutanées l'acide nalidixique étant leur seul traitement, était vraisemblablement en cause :

- Accidents de photosensibilisation : 25 cas.
- Urticaire : 24 cas.
- Eruption maculopapuleuse : 33 cas.
- Prurit isolé : 4 cas.
- Lésions scarlatiniformes : 3 cas.
- Purpura : 3 cas.
- Erythème polymorphe et affection sévère se rapprochant d'une nécrose épidermique suraiguë type Lyell.: 2 cas.
- Alopécie ? 2 cas.
- Pityriasis rosé : 1 cas.
- Exacerbation d'un lupus érythémateux : 1 cas.

PRESENTATION DE 4 OBSERVATIONS PERSONNELLES.

V.- PRESENTATION DE 4 OBSERVATIONS PERSONNELLES.

CAS N° 1

Madame Suzanne R... consulte le 24 Juin 1973. Elle a pris du 4 Juin au 14 Juin 1973 3g par jour d'acide nalidixique pour une pyurie à coli, streptocoques et entérobactéries après pyélectomie.

Le 22 Juin 1973, donc 8 jours après l'arrêt du traitement, elle présente un érythème cuisant et légèrement prurigineux sur la face antérieure des jambes, ceci secondairement à une exposition au soleil.

Puis un large décollement bulleux de 10 à 15 cm de diamètre survient sur la face antérieure de la jambe gauche, et de grosses bulles en chapelet coiffent le cou-de-pied.

Quelques bulles de diamètre inférieur à 1 cm sont intercalées entre ces lésions.

Ailleurs, on note un simple érythème solaire au niveau de la face antérieure de l'autre jambe et du visage, légèrement vésiculeux (ce qui semble être atypique)

Par ailleurs l'examen est négatif :

Pas de lésions des muqueuses, pas de troubles généraux, pas de fièvre et pas de splénomégalie ni d'arthralgies.

On ne note aucun antécédent personnel ou familial d'allergie ou de photosensibilisation.

Examens complémentaires :

La V S est accélérée : 45. 85

La N F S : Hématies: 3.700.000

Leucocytes: a) polynucléaires neutrophiles 49

Eosinophiles 0

Basophiles 1

b) Lymphocytes 26

c) Monocytes 24

La recherche d'anticorps antinucléaires est négative, l'examen parasitologique des selles aussi.

Une étude immunologique a été pratiquée chez cette malade :

- L'immunofluorescence cutanée directe et indirecte est négative.
- Les tests de transformation lymphoblastique et de migration leucocytaire sont négatifs.
- Le dosage des IgE totales est le 1er jour de 25
  le 30ème jour de 35
- Le dosage desIgE spécifiques est :
  - Négatif le 1er jour (le 24.6.1973).
  - Positif le 30ème jour.

CAS N° 2

Madame Emilienne B... âgée de 57 ans, consulte également le 28.6.1973 alors qu'elle avait suivi un traitement à l'acide nalidixique pour infection rénale aux doses de 1g par jour × 29 jours, du 28 Mai 1973 au 16 Juin 1973.

Le début des lésions se situe donc 10 jours après l'arrêt du traitement, se présentant sous forme de placards érythémateux et prurigineux.

Les placards se sont rapidement recouverts de petites bulles au niveau des avant-bras, siégeant, il faut le noter, sur des plaques de vitiligo préexistantes.

Une grosse bulle hémorragique, d'environ 3 cm de diamètre se développa au niveau d'un cou-de-pied.

On ne note pas d'antécédents personnels ou familiaux particulier, mis à part le vitiligo.

Examens complémentaires.

L'examen histologique d'une bulle montre un toit epidermique nécrosé.

Le plancher comprend d'importants signes de souffrance cellulaire.

On note de mineurs infiltrats lympho histiocytaires au niveau du derme superficiel. Le contenu du liquide de la bulle est entièrement désertique.

Le dosage des anticorps antinucléaires est négatif.

L'immunofluorescence cutanée directe et indirecte est négative.

Les tests de transformation lymphoblastique et de migration leucocytaire sont négatifs.

Le dosage des I g E totales est :

Le 1er jour 130

Le 30ème Jour 110

Le dosage des I g E spécifique est :

Positif le 1er jour et Positif le 30ème jour.

CAS N° 3.

Madame Madeleine V... âgée de 73 ans , a pris de l'acide nalidixique à la dose de 4 g par jour du 18.6.1973 au 28.6.1973, alors qu'elle est encore sous traitement, elle part en vacances en Bretagne, étant prévenue qu'elle devait éviter de s'exposer au soleil.

Le 14 Juillet 1973, donc près de trois semaines après l'arrêt du traitement, une première bulle apparait au niveau de la malléole externe du pied droit.

Le pharmacien lui propose des traitements locaux, mais les lésions s'étendent et progressivement, des bulles se développent sur le dos du pied et la face postérieure du mollet.

Elle consulte en dermatologie, dès son retour à Paris et est hospitalisée.

Aux bulles, s'associe un oedème du pied et de la cheville.

On remarque, que la malade ayant, malgré ses précautions, reçu un peu de soleil, les lésions se limitent aux zones exposées alors que les zones protégés par la chaussure sont indemmes.

La malade signale l'apparition de bulles au niveau du sparadrap, collé en zone antérieurement saine.

Examens complémentaires :

La biopsie d'une bulle au niveau du cou-de-pied et datant de 4 jours montre :

- une volumineuse bulle sous cornée en voie d'élimination.

La bulle ne contient pratiquement aucun élément inflammatoire, et aucune cellule épidermique acantholysée.

Le plancher est constitué par un épiderme parfaitement normal.

Sur le bord de la bulle, on retrouve aux deux extrémités les restes nécrosés de l'ancien epiderme en voie d'élimination.

Dans le derme, de très discrets infiltrats inflammatoires contenant des polynucléaires non éosinophiles.

L'examen bacteriologique du liquide d'une bulle au niveau du pied a montré la présence de nombreux polynucléaires non altérés- pas de germes à l'examen direct, ni aux cultures qui furent négatives sur différents milieux et après 40 heures d'étuve.

L'hémogramme :

- Hématies: 4.570.000
- Leucocytes polynucléaires neutrophiles: 46
  eosinophiles: 5
  basophiles: 1
  lymphocytes: 43
  monocytes: 5

Vitesse de sédimentation : 27-55

La recherche d'anticorps antinucléaires fut négative.

D'anticorps anti-épiderme:

- Anti-substance intercellulaire: négative.
- Anti-membrane basale dermoépidermique: négative.

D'anticorps anti-muscle strié: négative

CAS N° 4

Madame M... 30 ans, prend 3g d'acide nalidixique par jour pendant 5 jours du début du mois de juillet pour une infection urinaire, alors qu'elle passe ses vacances en Bretagne.

Une semaine après l'arrêt du traitement, sur un fond d'érythème solaire, il se développe une bulle de 1cm de diamètre au niveau du dos du pied, bulle à contenu clair. Puis 3 ou 4 autres bulles apparaissent au niveau de la lanière de la chaussure, donc sur une peau soumise à un frottement.

Deux jours plus tard, elle reçoit un traumatisme au niveau du dos de l'autre pied; le lendemain il apparaît à ce niveau une bulle d'environ 2cm x 5cm.

Il n'y a pas d'autres lésions, pas de prurit ni d'oedème.

Alors que la malade est de retour à Paris, au début du mois d'Août, une autre bulle se forme au niveau de la face interne de la région du malléolaire gauche, accompagnée d'oedème, qui s'étend bientôt à tout le dos du pied droit.

Vers le 15 Août, donc plus d'un mois après l'arrêt du traitement par l'acide nalidixique, apparait une dernière bulle au niveau de la face postérieure et inférieure de la jambe gauche.

REVUE DE LA LITTERATURE.

VI.- REVUE DE LA LITTERATURE

1) En 1964, ZELICKSON rapporte le cas d'une jeune femme de 22 ans qui présente une éruption bulleuse sévère 2 semaines après le début d'un traitement par l'acide nalidixique aux doses habituelles de 4g par jour - la patiente s'étant exposé au soleil pendant un court moment après le début du traitement; les lésions se présentaient au niveau des zones exposées sous forme d'un érythème brillant, recouvert de bulles de grande taille -, tendues et douloureuses-

- pas d'ATCD de sensibilité ou d'allergie au soleil.
- pas de médicaments autres que l'acide nalidixique depuis au moins 6 semaines avant l'exposition.

2) En 1965, GUILAINE rapporte 4 cas en moins d'un mois.

a) Une femme de 52 ans : au bout du 6ème jour d'un traitement par 3g par jour d'acide nalidixique, et s'étant exposée au soleil le dimanche précédent, présente une éruption à type de "coup de soleil" sur le dos des mains et des pieds et sur le 1/3 inférieur des avant-bras et des jambes; sur ce fond rouge lilas, sont apparues de grosses bulles claires, non confluantes, de tailles variables (d'un pois à un oeuf de pigeon).

b) Une femme de 36 ans; fait 2 cures d'acide nalidixique pour colibacillose urinaire,(Séparées de 2 jours).

Dès la 1ère cure, apparition de troubles au niveau du dos des mains et des pieds, sur fond érythémateux. Puis les lésions atteignent le 1/3 inférieur de la jambe, au tour de la cheville.

L'évolution fut assez longue, puisque les phénomènes bulleux persistèrent 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Mais, cette malade présentait une fragilité cutanée particulière :

- Le sparadrap et des microtraumatismes déclenchaient des décollements bulleux en peau apparemment saine.
- Une sensibilité particulière au soleil lui provoquait des lucites tous les ans au début de ses vacances.

c) Une femme de 48 ans, au cours d'une 1ère cure d'acide nalidixique pour colibacillose et en vacances en juillet dans l'Eure et Loir - présente une éruption à type érythème surmonté d'énormes phlyctènes au niveau du dos des mains et du 1/3 inférieur des avant-bras.

A noter, que cette malade était porteuse d'un vitiligo des mains depuis 4 ou 5 ans.

d) Une femme de 36 ans, prend 4g par jour d'acide nalidixique. Au 6ème jour, fin juillet, donc en plein été, apparition d'un érythème et de petites bulles au niveau du dos des mains et du 1/3 inférieur des jambes.

Malgré la corticothérapie, les bulles continuent d'apparaitre au moins 6 semaines après l'arrêt du traitement.

Cette malade présentait aussi une fragilisation cutanée puisque le sparadrap provoquait un clivage en peau saine.

Cette malade présentait aussi une fragilisation cutanée puisque le sparadrap provoquait un clivage en peau saine.

3) SUSSKIND et LYELL publient également 2 cas en 1965.

La première, une femme de 25 ans qui 2 jours après le début d'un traitement par l'acide nalidixique s'exposa au soleil.

Rapidement après cette exposition, un érythème oedèmateux et des bulles apparurent sur les avant-bras, le dos des mains et des pieds, le bout du nez et la lèvre inférieure.

La recherche de cellules L E fut négative.
Test au latex négatif.
Porphyrines urinaire normales.

Le Deuxième cas est un homme de 55 ans, qui présenta, après un traitement par l'acide nalidixique des lésions cutanées pityriasiformes, au niveau des membres, y compris les mains et les pieds avec aspect psoriasiforme par endroits (paumes, plantes et ongles).

4) En 1966, BURRY et CROSBY, publient le cas d'un enfant de 4 ans porteur d'un méningomyelocèle, appareillé pour une paralysie partielle des jambes- et sujet à infections urinaires chroniques.

Il reçoit du 2 Août 1965 au 13 Novembre 1965 250 mg d'acide nalidixique 4 fois par jour.

Au cours de ce traitement, lorsque l'enfant s'exposait à la lumière du soleil, la mère nota l'apparition d'érythème sur les jambes et de bulles au niveau des mains. Le tout disparaissant en une semaine. Récidivant après chaque exposition ultérieure à la lumière du soleil- (en Australie).

L'érythème au niveau des jambes était nettement délimité par les lanières de son appareillage.

Les bulles au niveau des mains étaient semblables à celles rencontrées au cours d'une porphyrie cutanée tardive. On dosa les porphyrines fécales et urinaires qui furent normales.

Les lésions disparurent dans les 15 jours qui suivirent l'arrêt du traitement.

5) en 1968, CHERIF-CHEIKH, DAVID, PUISSANT et AITKEN rapportent-2 cas de toxidermie consécutive à une courte cure d'acide nalidixique, similaires à ceux déjà signalés.

- Un cas, chez une jeune femme de 23 ans à type d'éruption généralisée très prurigineuse, évoquant un érythème polymorphe au niveau des membres.

Mais cette patiente avait fait une cure d'un aminothiazol avant le traitement par l'acide nalidixique.

6) en 1968, BAES rapporte le cas d'une femme de 49 ans qui prend de l'acide nalidixique à raison de 3g par jour pendant 3 mois. Au cours du 3ème mois, elle s'expose à un soleil très intense ; Puis développe une érythème bien délimité et légèrement squameux sur la partie antérieure des avant-bras, le bas des jambes, le dos des mains et des pieds.- Un léger érythème sur le front et le nez, plusieurs bulles claires, tendues ou flasques, de la taille d'un pois à une cerise au niveau des mains et des pieds.

Nette démarcation des chaussures au niveau des pieds.

On note un léger signe de Nikolsky aux environs des bulles.

Un patch test effectué avec une concentration de 20 % d'acide nalidixique fut négatif.

Malgré l'application d'un onguent "écran solaire" localement, et l'arrêt du traitement, de nouvelles bulles survinrent pendant encore les 4 semaines suivantes.

La biopsie d'une bulle montra une bulle sous épidermique avec de petits infiltrats de cellules rondes périvasculaires.

Dans certaines zones, nécrose de tout l'épiderme sous jacent, ailleurs on notait des vestiges de la membrane basale et de la couche de malpighi, avec une couche cornée normale.

Pas de cellules spongieuses.

7) en 1969, PUISSANT, CHERIF-CHEIKH et DAVID rapportent 3 nouvelles observations-

1) Une femme de 42 ans prenait de façon régulière du Sultirène, Rufol, et acide nalidixique.

En Août 1966, elle est en vacances au bord de la mer et prend de l'acide nalidixique. Apparition d'un oedème et de bulles au niveau des cous-de-pied et des jambes.

Les lésions disparaissent un mois après l'arrêt du traitement.

2) Une autre femme présente des bulles au niveau des cous-de-pied, en Août 1966. Elle a consulté 3 semaines après le début des lésions, qui spontanément étaient déjà en voie de régression, malgré la poursuite du traitement. Guérison 3 semaines après l'arrêt du traitement. Elle avait déjà eu des cures d'acide nalidixique auparavant sans aucun incident.

3) Une femme de 36 ans, traitée successivement par aminothiazol en Août 1967, par aminothiazol plus mycostatine en Novembre 1967. Elle commence un traitement par l'acide nalidixique en novembre 1967 et présente 3 jours après le début du traitement un prurit et des lésions érythémato vésiculeuses s'étendant à tout le corps en 48 heures et évoquant un érythème polymorphe.

Une biopsie montre des infiltrats périvasculaires lympho hitiocytaires avec hyperplasie des parois vasculaires et turgescence endothéliale.

Epiderme normal

Derme superficiel oedémateux

Guérison spontanée après suppression de tout traitement en mois.

Cette observation est différente car l'éruption est d'emblée généralisée et polymorphe sans phénomènes phototoxiques.

Chez ces 3 cas, pas de porphyrinurie anormale.

8) en Janvier 1969, GARRET, publie 2 nouveaux cas.

1) Une femme de 21 ans, au bout de 2 mois de traitement par l'acide nalidixique, à des doses de 4g par jour présente de petites bulles confluentes qui recouvrent tout le dos des mains- en même temps, un érythème généralisé s'installe au niveau de ses bras et la partie inférieure de ses jambes, après une exposition solaire.

Quelques jours plus tard, apparaissent de grandes bulles au niveau des pieds et des chevilles.

Les bulles continuèrent à apparaître durant les 3 semaines qui suivirent l'arrêt du traitement par l'acide nalidixique.

Il s'associa une capillarite avec petits points hémorragiques au niveau de ses jambes.

2) Une fillette de 7 ans développa au bout d'une semaine de traitement un érythème à type de coup de soleil sur le dos des 2 mains, vite recouvert de bulles, alors que les jambes restèrent seulement le siège d'un érythème.

9) en Mai 1969, BIRKETT, GARRETTS et STEVENSON rapportèrent encore 5 nouvelles observations.

1) Une femme de 34 ans qui prenait 3g d'acide nalidixique par jour depuis 4 mois sans aucun incident, séjournant dans le Nord de l'Angleterre développa, à l'occasion de bains de soleil, lors de ses vacances, un érythème solaire sévère sur le visage, le cou, les mains et les jambes, bientôt suivi de l'apparition de bulles au niveau des mains et des pieds, atteignant au niveau des jambes jusqu'à 4x2 cm.

Celles des mains semblaient être favorisées par des traumatismes.

2) Une femme de 30 ans, qui avait auparavant fait plusieurs cures d'acide nalidixique sans aucun incident, développa au début de l'été quelques petites bulles éphémères sur le dos de plusieurs orteils.

Mais alors qu'elle s'exposait au soleil 6 semaines plus tard, au 7ème jour d'une nouvelle cure d'acide nalidixique, elle eut des lésions à type de "coups de soleil" sur la partie inférieure des jambes et les pieds, le dos des mains, les avant-bras et le nez, avec quelques petites bulles et érosions sur les membres-, et une lésion unique et identique au niveau du nez.

3) Une femme de 37 ans, au 7ème jour d'une cure d'acide nalidixique (4g par jour) et le lendemain de bains de soleil au bord de la mer présente un oedème et un érythème au niveau des mains, suivis de bulles volumineuses sur les régions exposées des membres- elle poursuivit encore son traitement pendant tout un mois, et ne fut vue qu'à ce moment, les lésions semblant spontanément s'estomper.

Le frottement avec un doigt provoqua une lésion sur le nez.

L'histologie, dans ces trois cas, a montré une bulle sous épidermique s'accompagnant d'une minime réaction inflammatoire.

Pas d'accumulation de substance se colorant au P A S autour des capillaires.

On n'a pas trouvé d'anomalie des porphyrines urinaires.

4) Les deux derniers concernant 2 petits garçons de 4 et 5 ans,

Chez l'un, 10 jours après avoir reçu de l'acide nalidixique, il se développa des lésions ressemblant à une brûlure du second degré.

Chez l'autre, au bout de 3 semaines de traitement, des bulles apparurent sur le dos de la main gauche-, et continuèrent à apparaître la semaine suivant l'arrêt du traitement.

10) en Janvier 1970, HERBERT et LUSCOMBE, rapportent le cas d'une femme de 26 ans prenant régulièrement de l'acide nalidixique et présentant une éruption bulleuse au niveau d'un avant-bras et d'une lèvre, après une exposition au soleil, le visage étant protégé; ces bulles ne furent pas précédées de phénomènes inflammatoires ni d'érythème. Une hyperpigmentation, puis une hypopigmentation suivirent les bulles.

Les bulles étaient aussi provoquées par un léger traumatisme.

Il ne se développa pas de nouvelles bulles après l'arrêt de l'acide nalidixique.

Le dosage des porphyrines urinaires fut normal.

La biopsie ne montra pas de lésions spécifiques.

11) en 1970, THIVOLET, PERROT, PELLERAT et CLAUDY publient trois nouveaux cas-

1) Un homme de 21 ans, en Juillet 1967 après quelques jours d'une cure par l'acide nalidixique et une exposition solaire, un érythème et des bulles apparaissent dispersés sur le dos des mains quelques uns sur le visage.

Les bulles continuent à apparaître les jours suivants l'arrêt du traitement, et 4 jours après l'interruption de la thérapeutique, il existe une volumineuse bulle tendue de 2cm de diamètre à la base du pouce droit.

Le dosage des porphyrines urinaires est normal.

La biopsie montre une bulle à la fois sous et intra épidermique.

Le toit est en certains points constitué par la couche la plus superficielle de l'épiderme.

Le plancher, par un derme assez inflammatoire, le liquide pauvre en cellules, contient d'assez nombreux éosinophiles.

2) Une fillette de 10 ans, alors qu'elle prenait de l'acide nalidixique, part en vacances dans le Midi de la France et présente brutalement une lucite aigûe et des bulles au niveau des 2 mains et des chevilles.

10 jours après l'arrêt du traitement, il persiste une seule bulle sur le cou de pied gauche et des cicatrices post bulleuses très étendues sur le dos des mains.

3) Une femme de 47 ans fait régulièrement des cures d'acide nalidixique de 15 jours depuis 3 ans. Au 7ème jour d'une nouvelle cure, elle fait une promenade prolongée sous un chaud soleil et voit apparaître une lucite suraiguë des régions découvertes, avec un oedème important.

Le lendemain, environ 10 bulles parsèment la face dorsale des mains, poignets et doigts; une volumineuse bulle de 5 cm de diamètre siège sur le genou droit.

De nouvelles bulles apparaissent dans les 3 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Il existe une fragilité cutanée avec excoriation du visage après simple frottement. Une anurie s'installe quelques jours plus tard.

La biopsie d'une bulle du dos de la main a montré :

Un toit constitué par un épiderme nécrotique et aminci,

Le plancher est formé soit par le derme

soit par de l'épiderme normal.

Le liquide contient de nombreuses cellules, la plupart étant des polynucléaires neutrophiles,

Il existe une réaction inflammatoire très discrète.

REFLEXIONS POUVANT SE DEGAGER DE CETTE REVUE DE LA LITTERATURE

VII.- REFLEXIONS POUVANT SE DEGAGER DE CETTE REVUE DE LA LITTERATURE

A la suite de la présentation de nos quatre observations et de la revue de la littérature portant sur 26 cas, nous essayerons d'en dégager quelques réflexions, quant à :

- Au délai d'apparition des lésions.
- Au siège préférentiel des lésions.
- A certains facteurs associés semblant favoriser l'apparition des lésions.
- Certaines affections dermatologiques éventuellement associées.
- La nette prédominance féminine.
- Certaines formes atypiques.
- Et enfin, la rareté de ces accidents, en regard de la large utilisation de l'acide nalidixique, puisque 3.500.000 sujets ont été traités avec ce produit en France depuis 10 ans.

1) On est en effet frappé par la brutalité de l'apparition de l'éruption dès la première exposition solaire.

Cependant, une fois l'éruption déclenchée, et dans plusieurs cas, la cause médicamenteuse étant ignorée, la prise d'acide nalidixique fut poursuivie, parfois même d'une façon concomittante avec le soleil, sans qu'une nette aggravation des lésions bulleuses puisse être constatée.

Le délai maximum d'apparition des bulles, est selon GUILAINE, de 6 semaines après l'arrêt du traitement

2) Si le siège des lésions est électivement celui des parties découvertes, le visage est cependant relativement et assez curieusement épargné :

Sur les trente cas présentés, seuls sept patients présentaient au niveau du visage des lésions d'intensité variable ; on retrouve :

- Simplement un léger érythème au niveau du front et du nez chez une patiente de BAES.

- Un érythème un peu plus sévère sur le visage et le cou d'une des patientes de BIRKETT, GARRETTS et STEVENSON, alors qu'une autre de leurs malades présentait, sur un visage érythémateux, une bulle au niveau du nez.

- Une malade de SUSSKIND et LYELL souffrait de lésions bulleuses sur le bout du nez et la lèvre inférieure.

- Une lésion bulleuse au niveau d'une lèvre est également retrouvée sur un cas de HERBERT et LUSCOMBE.

- THIVOLET et Col, décrivirent quelques bulles sur le visage d'un patient de 21 ans.

- Quant à nous, nous avons observé un érythème légèrement vésiculeux chez notre première malade, ce qui semble être très atypique.

3) Une certaine fragilité cutanée fut remarquée chez certains malades, et tout traumatisme même léger, semble favoriser de façon certaine l'apparition de bulles :

- Chez deux patients de GUILAINE, et dans notre 3ème observation, Madame Y. a signalée l'apparition de bulles après application de sparadrap.

- D'autre part, BAES rapporte un cas ou il existait un discret signe de Nikolsky sur la peau entourant les bulles.

- Certaines lésions semblent bien avoir été induites par des traumatismes:

. Chez notre 4ème patiente, un choc au niveau du dos d'un pied donna, dès le lendemain, naissance à un décollement bulleux.

. Chez la malade d'HERBERT et LUSCOMBE, des bulles succédaient à de légers traumatismes.

. Chez une malade de BIRKETT et Co, tout traumatisme au niveau des mains induisait nettement des formations bulleuses.

. Le frottement du nez avec le doigt provoqua l'apparition d'une bulle chez une autre de ses malades.

. De même, chez une patiente de THIVOLET et Co, il existait une nette fragilité cutanée avec excoriations de la peau du visage après simple frottement.

Au total donc, sur les trente cas rapportés, on retrouve neuf sujets chez lesquels un traumatisme déclenchait des lésions bulleuses.

Le fait que les bulles soient favorisées par un traumatisme ou la lumière invite à rapprocher ces lésions de certains cas de porphyrie cutanée tardive, d'autant que l'on sait que celle-ci est fréquemment induite ou favorisée par certains médicaments.

Mais l'acide nalidixique est activé à une longueur d'onde de 320 nm alors que l'action principale des porphyrines se situe aux environs de 400 nm.

Dans 10 cas, on a recherché la présence de porphyrines urinaires ou fécales anormales, mais cette recherche s'est toujours avérée négative, les dosages des porphyrines étant strictement normaux.

4) Dans trois cas, nous avons retrouvé l'existence d'une affection dermatologique associée :

- Une malade de Guilaine, qui, par ailleurs, présentait une fragilité cutanée et faisait des bulles sous sparadrap souffrait tous les ans d'une lucite, pendant ses premiers jours de vacances.

-

- Deux autres patientes présentaient au préalable des lésions de vitiligo, mais, si les lésions bulleuses survinrent au niveau des zones atteintes par le vitiligo, elles en dépassèrent les limites:

. Une malade de GUILAINE était porteuse d'un vitiligo au niveau des mains depuis 4 ou 5 ans.

. Dans notre seconde observation, la patiente présentait des plaques de vitiligo au niveau des avant-bras.

5) On est également frappé par la très nette prédominance féminine chez les sujets atteints :

- Il n'y a que deux hommes adultes, âgés respectivement de 21 ans et de 55 ans.
- Trois garçons âgés de 4, 4 et 5 ans.
- Trois fillettes âgées de 4, 7 et 10 ans.
- 23 femmes âgées de 21 à 73 ans.

La moindre fréquence d'atteinte de l'homme adulte est probablement le reflet de la moins grande fréquence des infections urinaires chez ce sexe.

6) Enfin, certaines formes atypiques méritent d'être signalées:

- Des lésions érythématogommeuses pityriasiformes sur les membres, mains et pieds, et psoriasiformes au niveau des paumes plantes et ongles chez un homme de 55 ans.
- Plusieurs formes à type d'érythème polymorphe généralisé.

Essai d'interprétation du mécanisme des lésions :

Une question se pose : cette photosensibilisation est elle due à un mécanisme de phototoxicité ou de photoallergie.

- Un médicament est phototoxique s'il abaisse le seuil de la tolérance cutanée aux rayons lumineux chez un sujet pris au hasard.

- Quant à la photoallergie, elle est la conséquence de la dégradation du médicament en un métabolite allergisant sous l'influence de certaines longueurs d'ondes de la lumière, et de la sensibilisation de l'organisme à ce métabolite, contrairement à la phototoxicité, la photoallergie affecte seulement un nombre réduit de sujets, sensibilisés spécifiquement.

-1) Désirant mieux comprendre le mécanisme de cette photosensibilisation, BAES prit douze sujets normaux qui n'avaient jamais reçu d'acide nalidixique ni présenté de lésions de phototoxicité.

Il leur appliqua sur un côté du dos des patch tests à 20 % d'acide nalidixique.

Sur l'autre côté du dos, il fit une irradiation pour déterminer le seuil érythémal minimum de chaque sujet et éliminer toute réaction anormale aux U.V.

Il enleva les patch tests au bout de 24 heures.

- Un premier groupe étant témoin, ne reçut pas d'irradiations.

- Un second groupe fut irradié avec la moitié de la dose d'U.V. nécessaire pour atteindre le seuil érythémal minimum.

- Un troisième groupe reçut une dose d'U.V. comprise entre 15 et 60 fois celle correspondant au seuil érythémal minimum.

24 heures plus tard, on lut les réactions.

Il n'y eu aucune réaction positive parmi les douze sujets.

-2) D'après THIVOLET, la pérennité des poussées bulleuses pourrait en partie s'expliquer si l'acide nalidixique donnait naissance à une molécule "photomimétique" stable, pouvant agir en l'absence de lumière et après l'arrêt de la prise médicamenteuse.

* Pour déterminer s'il s'agit d'un mécanisme de photoallergie ou de phototoxicité, Suzanne ALEXANDER et Jones FORMAN ont étudié la valeur du test de transformation lymphoblastique.

- Dans 4 cas, dont 3 se présentaient sous l'aspect d'un érythème polymorphe, et l'un sous forme d'érythème bulleux du visage et des mains, les tests de T.L. se sont révélés positifs à l'acide nalidixique (et seulement à l'acide nalidixique lorsque d'autres thérapeutiques étaient conjointement administrées) - Cette positivité étant en faveur de la photoallergie.

- Dans 4 autres cas, où l'éruption semblait <u>phototoxique</u>, composée de bulles au niveau des mains et des membres inférieurs, le sujet s'étant exposé au soleil, les lymphocytes provenant de ces patients n'ont pas fourni de réponse significative.

Ceci étaie l'idée que la formation d'anticorps spécifiques n'est pas en cause dans la dynamique de la réaction phototoxique (SARKANY, 1967).

Dans ces cas de phototoxicité, l'expérience et les observations montrent que, contrairement aux réactions de photoallergie, le traitement

par l'acide nalidixique peut être poursuivi ou repris, à condition d'éviter une forte irradiation solaire.

* Chez nos premières malades, pour lesquelles le test de transformation lymphoblastique était négatif, nous avons dosé les immunoglobulines E totales et spécifiques de l'acide nalidixique- (ou réagines).

La technique par anaphylaxie passive in vitro utilise la propriété des Ig E de se fixer sur des mastocytes ou des basophiles homologues.

Le tissu passivement sensibilisé par fixation de l'Ig E libère de l'histamine si l'antigène spécifique est introduit dans le milieu.

L'histamine est dosée par méthode fluorimétique ou biologique.

Cette recherche d'Ig E sériques spécifiques d'un médicament permet d'affirmer le rôle pathogène problable d'un anticorps s'il est directement impliqué dans les réactions de type anaphylactique.

Cependant ces recherches se pratiquent dans le sérum, elles ne renseignent pas sur les Ig E fixées sur le sujet.

- Chez la première malade, le dosage des Ig E totales est le 1er jour égal à 25.

Le 30ème jour égal à 35.

Et le dosage des Ig E spécifiques, négatif le 1er jour, est positif le 30ème jour.

- Chez la seconde malade, le dosage des Ig E totales est égal à 130 le 1er jour,

et à 110 le 30ème jour.

Le dosage des Ig E spécifiques était positif le 1er jour comme le 30ème jour.

C O N C L U S I O N.

VIII.- CONCLUSION

Toute thérapeutique réellement efficace conditionne un certain nombre d'effets indésirables.

Au nombre de ceux-ci il est d'usage de distinguer les accidents allergiques obéissant à un mécanisme immunologique, les accidents de surdosage, les accidents d'intolérance que l'on fait souvent entrer dans le cadre vaste et flou de l'idiosyncrasie, les effets secondaires, les effets parallèles, etc...

Depuis son introduction sur le marché des produits pharmaceutiques, l'acide nalidixique a soulevé un vif intérêt, d'abord par la qualité des résultats obtenus lors du traitement de certaines infections urinaires et, depuis peu, lors du traitement de septicémies à germes GRAM -, ensuite par l'originalité de son mode d'action qui s'exprime au niveau de l'A D N lui-même.

Depuis quelques années aussi, l'attention des dermatologistes a été attirée par des accidents cutanés rares mais cliniquement bien définis. Ces accidents ont une pathogénie obscure puisqu'il ne semble pas que la dose administrée soit un facteur essentiel et puiqu'il n'apparaît qu'une fois déclenchée, la poussée se poursuit en dehors de toute exposition solaire.

Le rôle du soleil n'en paraît pas moins déterminant, et c'est un point important supplémentaire qui est ainsi soulevé: en effet, les éruptions bulleuses parfois réalisées ressemblent souvent cliniquement et histologiquement aux bulles observées au cours de la porphyrie cutanée tardive. Il est pourtant admis aujourd'hui que les toxidermies bulleuses déclenchées par l'acide nalidixique ne doivent pas être considérées comme une porphyrie déclenchée par ce médicament.

BIBLIOGRAPHIE.

BIBLIOGRAPHIE.

ALEXANDER S., FORMAN L.

Which of the drugs caused the rash? or the value of the lymphocyte transformation test in eruptions caused by nalidixic acid.

Brit. J. Derm., 1971, 84, N° 5, May, 429-434.

ANDERSON E.E., ANDERSON B., NASHOLD B.S.

Childhood complications of nalidixic acid.

J.A.M.A., 1971, 216, N° 6, May, 1023-1024.

BAES H.

Photosensitivity caused by nalidixic acid.

Dermatologica, 1968, 136, N° 1, 61-64.

BIRKETT D.A., GARRETTS M., STEVENSON C.J.

Phototoxic bullous eruptions due to nalidixic acid.

Brit. J. Derm. 1969, 81, N° 5, May, 342-344.

BURRY J.N., CROSBY R.W.L.

A case of phototoxicity to nalidixic acid.

Med. J. Aust., 1966, 2, N° 15, Octobre.8, 698-700.

CAU G., BEAUDOING A., JAILLARD M., YACOUB M., FAURE J.

A propos de trois cas d'intoxication aiguë du nourrisson par un nouvel antibactérien, l'acide nalidixique.

Urgence. Méd. Chir., 1966, 3, N° 6, Nov. Déc., 649-653.

CHERIF-CHEIKH J.L., DAVID V., PUISSANT A., AITKEN G.

Nouveaux cas de toxidermies à l'acide nalidixique.

Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., 1968, 75, N° 4, 435.

GARNET H.H.

Negram and photosensitivity reactions.

Med. J. Aust.,1969, 83, N° 2, 11 Janvier, 83.

GUILAINE M.J.

Eruptions érythémato-bulleuses de type photo-toxique, avec un nouveau bactéricide urinaire : l'acide nalidixique.

Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1965, 72, N° 5, Sept. Oct , 729-731.

GURAN P., MORIETTE G., BLANC A.

Hypertension intracranienne aiguë et transitoire chez une enfant de 9 ans traitée par l'acide nalidixique.

Arch. Franç. Péd., 1972, 29, N° 10, Décembre, 1107-1111.

HAUT J., HAYE CH., LEGRAS M., DEMAILLY P.H., CLAY CL.

Troubles de la perception colorée après absorption d'acide nalidixique.

Bull. Soc. Opht. France., 1972, 72, N° 2, Février, 147-149.

LUSCOMBE H.A

Photosensitivity reation to nalidixic acid.

Arch. Derm., 1970, 101, N° 1, Janvier, 122-123.

MARTIN C.L., BABIN J.P., DENARQUEZ J.L.

Acidose métabolique sévère au cours d'un traitement par l'acide nalidixique chez un nouveau-né.

Arch. Franç. Pédiat., 1970, 27, N° 1, 94-95.

PUISSANT A., CHERIF-CHEIKH.

Nouveaux cas de toxidermies à l'acide nalidixique.

Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1969, 76, N° 1, 84-85.

SUSSKIND W., LYELL A.

Suspected reactions to nalidixic acid.

Brit. Med. J., 1965, N° 5430, 30 Janvier, 316.

THIVOLET J., PERROT H., MELLERAT J., CLAUDY A.

Toxidermie à l'acide nalidixique (Negram), à propos de 3 cas.

Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1970, 77, N° 2, 286-288.

ZELICKSON A.S.

Phototoxic reaction with nalidixic acid.

J.A.M.A., 1964, 190, N° 6, 9 Novembre, 556-557.